

**STUDI *IN SILICO* SENYAWA TURUNAN ANALOG KALKON DAN PIRIMIDIN
SEBAGAI ANTIINFLAMASI: PREDIKSI ABSORPSI, DISTRIBUSI, DAN TOKSISITAS**

**IN-SILICO STUDY CHALCONE AND PYRIMIDINE ANALOG DERIVATIVES AS ANTI-
INFLAMMMATORY: PREDICTION OF ABSORPTION, DISTRIBUTION, AND TOXICITY**

Nursamsiar, Alprida Tandi Toding, Akbar Awaluddin

Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi, Jl. P. Kemerdekaan km 13,7 Daya, Makassar, Indonesia
Email: n.siar@yahoo.co.id

ABSTRAK

Kalkon merupakan golongan flavonoid yang mempunyai aktivitas biologis seperti antioksidan, antiinflamasi, dan antibakteri. Penelitian ini bertujuan untuk memprediksi profil farmakokinetik (absorpsi dan distribusi) serta toksisitas senyawa turunan analog kalkon dan pirimidin sebagai obat antiinflamasi. Prediksi parameter absorpsi dan distribusi menggunakan perangkat lunak *PreADMET*[®] dan sifat toksisitas menggunakan perangkat lunak *Toxtree*[®]. Penapisan senyawa berdasarkan kaidah Lipinski menunjukkan bahwa 24 senyawa hasil modifikasi memenuhi kaidah Lipinski, kecuali senyawa 22. Studi prediksi absorpsi dengan parameter HIA (*Human Intestinal Absorption*) menunjukkan semua senyawa terabsorpsi baik pada usus (70-100%), kecuali senyawa 4, 10, dan 11 *moderate absorption* (20-70%) dan senyawa 22 kurang terabsorpsi (0-20%). Parameter kemampuan permeabilitas pada sel Caco-2 menunjukkan semua senyawa memiliki kemampuan permeabilitas menengah (4–70%). Sedangkan profil distribusi berdasarkan keterikatan pada protein plasma menunjukkan bahwa semua senyawa terikat lemah pada protein plasma (<90%), kecuali senyawa induk, 3, 5, 7, dan 21 sehingga diprediksi memiliki kemampuan terdistribusi yang kurang baik dalam tubuh. Prediksi toksisitas semua senyawa hasil modifikasi tidak menunjukkan adanya sifat mutagenik maupun karsinogenik.

Kata kunci: absorpsi, distribusi, toksisitas, kalkon.

ABSTRACT

Chalcones are flavonoid compounds that possessing biological activity as antioxidant, anti-inflammatory, and antibacterial. The present study is intended to obtain detail informations of the pharmacokinetic properties (oral, absorption, and distribution) and toxicity of chalcones and pyrimidines and their analog derivatives using in silico methods. Prediction of their absorption and distribution properties used the PreADMET[®] software, and toxicity properties used the Toxtree[®] software. In the chemical screening, 24 designed compounds were in compliance with the Lipinski "rule of fives" and are likely to be reasonably good leads for future drug design, except for compound 22. Prediction

studies of the absorption and distribution properties using HIA (Human Intestinal Absorption), plasma protein binding, and permeability against Caco-2 cell parameters show that 24 derived compounds has a middle permeability and the good absorptivity except 4, 10, 11, and 22 compounds have poor absorption properties in the intestine. Meanwhile, distribution profiles based on plasma protein binding show that compounds lead, 3, 5, 7, and 21 are predicted to strongly bind to plasma proteins, and thus are predicted to have poor distribution capabilities in the body. Toxicity prediction of chalcone analogues and pyrimidines derivatives showed that they do not have mutagenic or carcinogenic properties.

Key words: *absorption, distribution, toxicity, chalcone.*

Pendahuluan

Kalkon merupakan salah satu metabolit sekunder golongan flavonoid yang dapat ditemukan pada tumbuh-tumbuhan dan merupakan senyawa metabolit sekunder dengan dua cincin aromatik dihubungkan oleh sistem karbonil α,β - tak jenuh serta juga dikenal sebagai senyawa intermediet untuk sintesis bermacam-macam senyawa heterosiklik seperti flavon, flavanol, dan flavanon (Patil *et al.*, 2009; Prasad *et al.*, 2006). Senyawa kalkon dilaporkan memiliki berbagai macam aktivitas farmakologis seperti antioksidan, antibakteri, dan antiinflamasi yang dibuktikan dengan beberapa literatur yang memodifikasi struktur kalkon (Nielsen *et al.*, 1998). Senyawa kalkon diketahui sebagai kunci intermediet untuk mensintesis senyawa heterosiklik yang berperan penting dalam aktivitas biologi (Faridz, 2009; Suwito *et al.*, 2014).

Pendekatan *in silico* merupakan suatu metode eksperimen menggunakan perangkat lunak komputer untuk mempelajari sifat fisikokimia struktur senyawa. Pendekatan komputasi dapat dibagi menjadi dua kategori utama yaitu *ligand-based* dan *structure-based* (De Graaf *et al.*, 2005). Pendekatan *ligand*

based meliputi *pharmacophore modelling*, *quantitative structure-activity relationships (QSARs)*, QSAR 3D (Wang *et al.*, 2010). Saat ini pendekatan komputasi juga digunakan untuk mempelajari absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas suatu kandidat obat.

Metode Penelitian

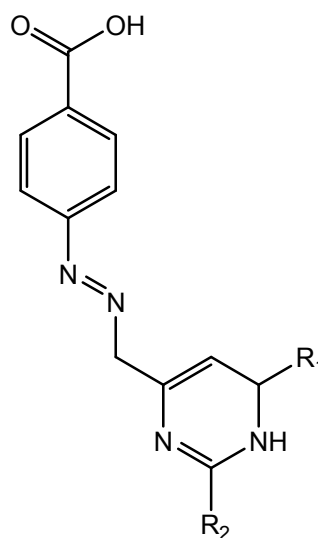
Perhitungan nilai fisikokimia senyawa menggunakan perangkat lunak Marvin[®] (<http://www.chemaxon.com/marvin/index.html>). Parameter absorpsi dan distribusi dihitung menggunakan program PreADMET[®] yang diakses melalui situs <http://preadmet.bmdrc.org/>. Struktur kimia dari senyawa digambar atau diunggah dalam format Mol file (*.mol). program secara otomatis menghitung nilai prediksi dari parameter-parameter yang dipilih, yaitu: permeabilitas sel *Human colon adenocarcinoma (Caco-2)*, *Human Intestinal Absorption (HIA)* dan *Plasma Protein Binding (PreADMET, 2010)*. Prediksi toksisitas dihitung menggunakan perangkat lunak Toxtree[®] dengan metode *Benigni/Bossa rule-base* (untuk mutagenesis dan karsinogenesis) (Benigni *et al.*, 2008).

Hasil dan Pembahasan

Kelarutan dan permeabilitas senyawa melalui membran biologis merupakan salah satu pertimbangan penting dalam pengembangan obat. Prediksi permeabilitas tersebut perlu dilakukan untuk mencegah kegagalan pengembangan obat yang disebabkan oleh rendahnya absorpsi atau permeasi kandidat obat yang akan disintesis. Pendekatan komputasi merupakan suatu pendekatan yang dapat digunakan untuk memperkirakan kelarutan dan permeabilitas kandidat obat. Menurut kaidah Lipinski, dalam pengembangan dan penemuan kandidat obat yang penggunaannya secara oral, harus

memenuhi lima syarat yang dikenal dengan "rule of five" yaitu suatu kandidat obat harus memiliki berat molekul tidak lebih dari 500, donor ikatan hidrogen tidak lebih dari 5, akseptor ikatan hidrogen tidak lebih dari 10, dan log P tidak lebih dari 5 (Lipinski *et al.*, 2001).

Pada penelitian sebelumnya telah didesain 24 senyawa turunan analog kalkon dan pirimidin yang diprediksi memiliki aktivitas yang lebih baik dibandingkan dengan senyawa induknya (senyawa kalkon yang dikonjugasikan dengan pirimidin) dengan menggunakan beberapa substituen seperti Cl, Br, I, CF₃, dan NO₂ (Tabel 1).



Gambar 1. Senyawa analog kalkon dan pirimidin.

Tabel 1. Senyawa Turunan analog Kalkon dan pirimidin

No	Senyawa	R ₁	R ₂
1	Senyawa induk	H	OH
2	Senyawa 1	Cl	OH
3	Senyawa 2	Cl	Cl
4	Senyawa 3	CF ₃	Cl
5	Senyawa 4	CF ₃	NO ₂
6	Senyawa 5	Br	Cl
7	Senyawa 6	I	Cl
8	Senyawa 7	Cl	CF ₃
9	Senyawa 8	Cl	Br
10	Senyawa 9	Cl	I
11	Senyawa 10	NO ₂	CF ₃
12	Senyawa 11	NO ₂	OH
13	Senyawa 12	CF ₃	OH
14	Senyawa 13	Br	OH
15	Senyawa 14	I	OH
16	Senyawa 15	Br	NO ₂
17	Senyawa 16	I	NO ₂
18	Senyawa 17	NO ₂	Br
19	Senyawa 18	NO ₂	I
20	Senyawa 19	NO ₂	Cl
21	Senyawa 20	Cl	NO ₂
22	Senyawa 21	CF ₃	CF ₃
23	Senyawa 22	NO ₂	NO ₂
24	Senyawa 23	Br	Br
25	Senyawa 24	I	I

Hasil penapisan senyawa berdasarkan kaidah Lipinski (Tabel 2) menunjukkan semua senyawa hasil modifikasi memenuhi kaidah Lipinski kecuali senyawa 22. Sehingga dapat diprediksi bahwa semua senyawa memiliki absortifitas yang baik untuk digunakan sebagai sediaan oral.

Kajian prediksi absorpsi, distribusi, dan toksisitas (Tabel 3 dan 4)

menunjukkan bahwa semua senyawa hasil modifikasi tidak bersifat toksik. Beberapa senyawa menunjukkan profil absorpsi yang kurang baik pada usus, yaitu 4, 10, 11, dan 22; semua senyawa memiliki kemampuan permeabilitas pada sel Caco-2 yang menengah. Profil distribusi berdasarkan keterikatan pada protein plasma menunjukkan senyawa induk, 3, 5, 7, dan 21 terikat kuat pada

protein plasma sehingga diprediksi kurang dalam tubuh.
memiliki kemampuan terdistribusi yang

Tabel 2. Hasil penapisan senyawa berdasarkan kaidah Lipinski

Senyawa	Log P	BM	Donor Ikatan H	Aseptor Ikatan H	Memenuhi syarat/Tidak
Senyawa induk	1,3	260,25	2	6	Memenuhi
1	2,46	294,70	2	6	Memenuhi
2	3,6	313,14	1	6	Memenuhi
3	3,8	346,69	1	6	Memenuhi
4	2,5	359,26	3	9	Memenuhi
5	3,8	357,59	1	6	Memenuhi
6	4,1	404,59	1	6	Memenuhi
7	3,7	346,69	1	6	Memenuhi
8	3,7	357,59	1	6	Memenuhi
9	3,7	404,59	1	6	Memenuhi
10	1,8	359,26	3	9	Memenuhi
11	0,3	307,27	4	9	Memenuhi
12	2,4	328,25	2	6	Memenuhi
13	2,2	339,15	2	6	Memenuhi
14	2,7	386,15	2	6	Memenuhi
15	2,3	370,16	3	9	Memenuhi
16	2,8	417,163	4	8	Memenuhi
17	1,8	370,163	3	9	Memenuhi
18	1,8	417,163	3	9	Memenuhi
19	1,7	325,71	3	9	Memenuhi
20	2,3	325,71	3	9	Memenuhi
21	3,9	380,250	1	6	Memenuhi
22	0,4	338,280	5	12	Tidak memenuhi
23	4,0	402,046	1	6	Memenuhi
24	4,2	496,047	1	6	Memenuhi

Tabel 3. Prediksi absorpsi dan distribusi

No	Senyawa	Absorpsi		Distribusi
		HIA (%)	CACO-2 cell (nm sec)	Plasma Protein Binding (%)
1	Senyawa induk	100 ^a	54.59 ^b	94.83 ^a
2	1	87.87 ^a	18.33 ^b	82.17 ^b
3	2	97.03 ^a	16.60 ^b	86.77 ^b
4	3	95.75 ^a	19.24 ^b	100 ^a
5	4	59.66 ^b	20.17 ^b	20.17 ^b
6	5	96.53 ^a	18.64 ^b	90.06 ^a
7	6	97.08 ^a	18.49 ^b	86.30 ^b
8	7	95.76 ^a	16.68 ^b	100 ^a
9	8	97.33 ^a	18.19 ^b	86.83 ^b
10	9	97.08 ^a	18.73 ^b	85.97 ^b
11	10	59.68 ^b	19.80 ^b	77.15 ^b
12	11	31.69 ^b	16.10 ^b	62.96 ^b
13	12	80.53 ^a	20.45 ^b	86.31 ^b
14	13	91.91 ^a	19.12 ^b	83.16 ^b
15	14	95.54 ^a	19.27 ^b	83.77 ^b
16	15	81.63 ^a	19.16 ^b	79.98 ^b
17	16	93.56 ^a	19.36 ^b	86.58 ^b
18	17	81.65 ^a	19.43 ^b	77.24 ^b
19	18	93.58 ^a	19.51 ^b	80.24 ^b
20	19	72.98 ^a	18.97 ^b	71.68 ^b
21	20	72.96 ^a	18.05 ^b	72.55 ^b
22	21	93.06 ^a	20.21 ^b	99.06 ^a
23	22	15.22 ^c	14.04 ^b	48.38 ^b
24	23	97.13 ^a	16.60 ^b	87.22 ^b
25	24	98.25 ^a	16.64 ^b	87.01 ^b

Klasifikasi: % human intestinal absorpsi (% HIA) : 70-100% well absorbed (a), 20-70% moderately absorbed (b) , 0-20% poorly absorbed (c); In Vitro Caco-2 cell permeability (nm sec⁻¹): >70 higher permeability (a), 4-70 medium permeability (b), <4 low permeability (c) ; % plasma protein binding : >90 strongly bound (a) < 90% weakly bound (b).

Tabel 4. Prediksi toksisitas

Senyawa	Karsinogenik	Mutagenik
Senyawa induk	Negatif	Negatif
1	Negatif	Negatif
2	Negatif	Negatif
3	Negatif	Negatif
4	Negatif	Negatif
5	Negatif	Negatif
6	Negatif	Negatif
7	Negatif	Negatif
8	Negatif	Negatif
9	Negatif	Negatif
10	Negatif	Negatif
11	Negatif	Negatif
12	Negatif	Negatif
13	Negatif	Negatif
14	Negatif	Negatif
15	Negatif	Negatif
16	Negatif	Negatif
17	Negatif	Negatif
18	Negatif	Negatif
19	Negatif	Negatif
20	Negatif	Negatif
21	Negatif	Negatif
22	Negatif	Negatif
23	Negatif	Negatif
24	Negatif	Negatif

Prediksi absorpsi obat dikaji berdasarkan kemampuan obat terabsorpsi pada usus (*Human Intestinal Absorption*) dan kemampuan permeabilitas pada sel Caco-2. Sel Caco-2 merupakan model *in vitro* untuk mengetahui transport obat melalui epitel intestinal yang berasal dari *adenocarcinoma* kolon manusia yang memiliki jalur transportasi ganda. HIA

Merupakan penjumlahan dari bioavailabilitas dan absorpsi yang dievaluasi dari rasio ekskresi melalui urin, empedu, dan feses. Parameter distribusi yang diprediksi berdasarkan keterikatan pada protein plasma. Pada umumnya hanya obat dalam bentuk yang tidak terikat yang dapat berdifusi menembus membran sel dan berinteraksi dengan target farmakologi sehingga ikatan

protein plasma berperan penting dalam efikasi obat. *Plasma protein binding* (PPB) merupakan fraksi obat yang tersedia dalam bentuk bebas untuk didistribusikan ke berbagai jaringan.

Daftar Pustaka

- Benigni, R., Bossa, C., Jeliaskova, N., Netzeva, T., dan Worth, A. 2008. *The Benigni/Bossa rulebase for mutagenicity and carcinogenicity: a module of toxtree*. Luxembourg: European Commission report EUR 23241 ENI.
- De Graaf, C., Vermeulen, N.P.E., dan Feenstra, K.A. Cytochrome P450 in silico. 2005. An integrative modeling approach, *J. Med.Chem.*, 48(8):2725-2755.
- Faridz, M.B.U. 2009. Solvent-free synthesis of chalcone by aldol condensation catalyzed by solid sodium hydroxide (NaOH). *Thesis*. Faculty of Applied Science University Technology Masa.
- Lipinski, C.A., Lombardo, F., Dominy, B.W., dan Feeney, P.J. 2001. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 46:3-26.
- Nielsen, S.F., Christensen, S.B., Cruciani, G., Kharazmi, A., dan Liljefors, T. 1998. Antileishmanial chalcones: statistical design, synthesis, and three-dimensional quantitative structure-activity relationship analysis. *J. Med Chem*, 41(24): 4819-4832.
- Patil, C.B., Mahajan, S.K., dan Katti, S.A. 2009. Chalcone: versatile molecule. *Journal of Pharmaceutical Science and Research*, 1(3):11-12.
- Prasad, Y.R., Kumar, P.R., Deepti, C.A, dan Ramana, M.V. 2006. Synthesis and antimicrobial activity of some novel chalcones of 2-hydroxy-1-acetonaphthone and 3-acetyl coumarin. *e-Journal of Chemistry*, 3(4):236-241.
- Suwito, H., Jumina, Mustofa, Kristanti, A.N., dan Puspaningsih, N.T. 2014. Chalcones: synthesis, structure diversity and pharmacological aspects. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 6(5):1078-1088.
- Wang, Y.K., Hong, Y.J., Wei, M., Zhao, Y.W., Huang, Z.Q., Chen, R.Z.C., dan Chen, H.Z.C. 2010. Curculigoside a attenuates human umbilical vein endothelial cell injury induced by H₂O₂. *J. Ethnopharmacology*, 132:233-239.